Health Canada Santé Canada

Bulletin canadien sur les effets indésirables des médicaments

Bulletin 7, Numéro 1
Janvier 1997

Programme des médicaments

À L'INTÉRIEUR :

- L'hypertension pulmonaire primitive et les anorexigènes
- Les antiprotéases du VIH et le saignement accru chez les hémophiles
- L'érythème polymorphe et la nifédipine
- Les malformations congénitales et le fluconazole

Merci!

Nous remercions tous ceux qui ont retourné leur questionnaire dûment rempli à l'unité de la notification des effets indésirables des médicaments. Nous publierons les résultats du sondage dans un prochain numéro. Ceux d'entre vous qui n'ont pas encore rempli le questionnaire ont encore le temps de le faire. Vos commentaires nous aideront à améliorer notre bulletin.

L'hypertension pulmonaire primitive et l'utilisation prolongée d'anorexigènes

L'hypertension pulmonaire primitive (HPP) est une affection mettant la vie du malade en danger et dont le taux de survie après quatre ans est estimé à 55 %. L'incidence de cette maladie est estimée à un ou deux cas par million d'adultes dans la population en général chaque année. Des données récentes indiquent que le risque d'HPP associé à l'utilisation d'anorexigènes (principalement la dexfenfluramine[1] et la fenfluramine) est 23 fois plus élevé lorsque ceux-ci sont utilisés pendant plus de trois mois<1>. Ainsi, le risque estimatif chez les patients qui prennent des anorexigènes pendant plus de trois mois varie de 23 à 46 cas par million de patients par année. En outre, les données indiquent que le risque d'HPP augmente avec la durée du traitement. Toutefois, l'utilisation d'anorexigènes pendant moins de trois mois n'entraîne pas une augmentation significative du risque d'HPP.

Le chlorhydrate de fenfluramine (Pondéral® et Pondimin®) est en vente au Canada depuis 1972 comme adjuvant à court terme dans le traitement médical de l'obésité exogène.À ce jour, le Programme canadien de surveillance des effets indésirables des

[1]La dexfenfluramine (Redux[MD]) a reçu un avis de conformité le 9 juillet 1996, mais au moment de la rédaction de cet article, n'a pas encore été mise en vente par le fabricant. Les conditions d'utilisation et les renseignements sur l'évaluation des risques/avantages du médicament seront présentés dans la monographie du produit.

médicaments (PCSEIM) a reçu quatre rapports d'hypertension pulmonaire (HP) associée à l'utilisation de la fenfluramine.

Cas 1 : Une femme de 49 ans avec un indice de masse corporelle (IMC) de 45 kg/m^2 prenait de la fenfluramine (60 mg/j) et, en même temps, de l'insuline, du Glucophage® et du lithium. Après avoir pris de la fenfluramine pendant sept mois, elle a commencé à ressentir une dyspnée accrue à l'effort. On a diagnostiqué une HP 12 mois après le début du traitement à la fenfluramine (régurgitation tricuspidienne et tension artérielle pulmonaire moyenne de 66 mm Hg). L'évaluation de ce cas est toutefois incomplète parce qu'on n'a pas exclu l'hypertension pulmonaire secondaire causée par des troubles respiratoires du sommeil, la maladie thrombo-embolique ou l'insuffisance ventriculaire gauche. La patiente ne s'était pas rétablie au moment de l'envoi du rapport.

Cas 2 : Une femme de 45 ans avec un IMC de 23 kg/m^2 a commencé à ressentir de la dyspnée à l'effort environ sept mois après avoir commencé à prendre de la fenfluramine (60 mg/j). L'échocardiographie a permis de diagnostiquer une HPP 12 mois après le début du traitement. La patiente ne s'était pas rétablie au moment de l'envoi du rapport.

Cas 3 : Une femme de 50 ans avec un IMC de 41 kg/m^2 a reçu simultanément de la fenfluramine (60 mg/j) et de la phentermine (15 mg/j) pendant quatre mois. Elle n'avait aucun symptôme de dyspnée ou d'intolérance à l'effort, mais on a décelé un souffle systolique. Une échocardiographie a révélé une HP.

Cas 4 : On a signalé récemment le cas d'une femme de 44 ans qui avait un IMC de 36 kg/m^2 et prenait de la fenfluramine (60 mg/j) depuis au moins neuf mois. Elle a éprouvé une attaque soudaine de douleurs thoraciques sévères et de dyspnée qui a duré plusieurs heures. D'autres épisodes se sont répétés selon une fréquence variable. La patiente avait des antécédents de hernie hiatale et de reflux, d'hypertension, de cholestérolémie élevée et d'embolie pulmonaire. Elle prenait en même temps de l'acébutolol et, depuis plus récemment, des timbres de nitroglycérine, de l'Aspirine®, du Dyazide®, de la famotidine et du monopril. L'auteur du rapport signale que l'HP est peu probable, mais qu'on ne peut encore l'exclure. Les examens se poursuivaient toujours.

On a communiqué au PCSEIM trois cas supplémentaires d'HP associée à l'utilisation d'anorexigènes. Le Programme n'a toutefois pas encore reçu tous les détails.

Conformément aux recommandations des experts du Programme des médicaments, Santé Canada émet les mises en garde suivantes à l'intention des médecins<2>:

- Pondéral® et Pondimin® ne sont indiqués que pour de courtes périodes, maintenant fixées à au plus trois mois. L'effet d'une utilisation intermittente d'anorexigènes sur le risque

d'HPP par rapport à celui d'une utilisation continue n'a pas été déterminé.

L'indication d'anorexigènes a en outre été restreinte davantage au traitement médical des patients obèses qui ont un IMC de ≥ 30 kg/m^2. On peut aussi prescrire ces médicaments aux patients qui ont un IMC de 27 à 29 kg/m^2 s'ils présentent d'autres facteurs de risque (p. ex., hypertension, diabète, hyperlipidémie).

L'obésité présente des risques importants (p. ex., hypertension, cardiopathie, diabète et hyperlipidémie) et c'est pourquoi les médecins devraient évaluer les risques et les avantages pour chaque patient<2,3>.

Les médecins devraient recommander aux patients de signaler sur-le-champ toute diminution de la tolérance à l'exercice ou tout autre signe et symptôme reliés à l'HP. Il faut interrompre le traitement aux anorexigènes en cas d'apparition de symptômes nouveaux et inexpliqués de dyspnée, d'angine de poitrine, de syncope ou d'oedème des membres inférieurs. Il faut alors déterminer la cause de ces symptômes et la présence possible d'une HPP.

Cet article est sous la responsabilité de : Ann Sztuke-Fournier, BPharm, Bureau de la surveillance des médicaments

Références

1. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 335:609-16.
2. *Risque accru d'hypertension pulmonaire primitive en cas d'utilisation prolongée d'anorexigènes* [Cher Docteur n° 46]. Ottawa : Programme des médicaments, Direction générale de la protection de la santé, Santé Canada, 21 octobre 1996.
3. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995; 333:677-85.

Les antiprotéases du VIH, cause de saignement accru chez les hémophiles?

Nouvelle classe d'agents antirétroviraux, les antiprotéases (AP) sont actuellement indiqués en association avec d'autres agents antirétroviraux pour le traitement de l'infection au VIH. L'Invirase® (saquinavir), le Norvir® (ritonavir) et le Crixivan® (indinavir) ont été approuvés pour la première fois au Canada en mars, août et septembre 1996 respectivement.

L'incidence de saignement accru chez des patients hémophiles traités aux antiprotéases est l'objet de préoccupations depuis quelque temps. En juillet 1996, le Programme des médicaments, Direction générale de la protection de la santé, a été informé de l'existence de 16 cas de cette nature dans le monde, dont un au Canada. On a signalé 11 cas d'hématomes, cinq cas d'hémarthroses (un patient avait aussi un hématome) et un cas faisant état

d'hémorragie intracérébrale. Malgré les incidents de saignement, la plupart des patients ont pu poursuivre leur thérapie après un traitement approprié.

Compte tenu de ces rapports, le Programme des médicaments a publié un avis d'information aux professionnels de la santé qui traitent des patients infectés au VIH et des hémophiles. On a recommandé que les patients en cause n'interrompent pas leur traitement, mais qu'ils consultent plutôt leur médecin traitant au sujet de tout problème et qu'ils soient suivis de près.

Le nombre total d'incidents de saignement accru chez les patients hémophiles recevant des antiprotéases s'établit maintenant à 55 cas dans le monde, dont cinq survenus au Canada. Voici un sommaire des cas enregistrés au Canada :

- L'âge moyen des patients s'établissait à 29 ans (fourchette de 16 à 44 ans).
- Dans trois cas, on a utilisé de l'indinavir ou du saquinavir. Dans les deux autres cas, les sujets prenaient du ritonavir et du saquinavir en même temps. Dans les cinq cas, la thérapie aux antiprotéases était concomitante à d'autres traitements contre le VIH.
- On a signalé, comme effets indésirables, des hémarthroses (3), des hématomes (2) et une hémorragie intracérébrale (1).
- Dans tous les cas, il a fallu utiliser davantage de facteur VIII pour contrôler le saignement; mais un patient n'a pas répondu à l'infusion quotidienne de facteur VIII. L'augmentation de la fréquence du saignement a varié entre les patients après le début de la thérapie aux antiprotéases : un épisode de saignement par semaine comparativement à un par mois avant le début de la thérapie; de huit à dix par mois comparativement à un par année; aux deux semaines comparativement aux six mois; un cas de saignement quotidien.
- Quatre patients ont continué la thérapie aux antiprotéases. Le cinquième s'est rétabli de façon satisfaisante, mais on a mis fin à la thérapie aux antiprotéases.
- Dans quatre cas, les médecins auteurs des rapports étaient d'avis que les effets indésirables étaient probablement liés à la thérapie aux antiprotéases. Dans le cinquième cas, le lien entre l'hémorragie intracérébrale et le médicament a été rapporté comme étant improbable.

On ignore à l'heure actuelle s'il y a une relation de cause à effet entre l'utilisation d'antiprotéases et des épisodes de saignement accru chez les patients hémophiles. Puisque l'expérience clinique avec les antiprotéases est limitée, le Programme des médicaments est toutefois d'avis qu'il importe de surveiller de près tout problème d'innocuité qui se pose au début de l'utilisation de cette nouvelle classe de médicaments et d'en faire rapport.

Cet article est sous la responsabilité de : Amal Hélal, BSc Phm, Bureau de la surveillance des médicaments

L'érythème polymorphe et la nifédipine

Dans un cas publié récemment dans *Le Journal canadien de la pharmacie hospitalière*,<1> on décrit le cas d'une femme de 46 ans chez laquelle un érythème polymorphe (EP) a fait son apparition quelques semaines après que son médicament anti-hypertenseur ait été remplacé par de la nifédipine XL (30 mg/j).

La patiente a été hospitalisée après trois jours de fièvre, de malaises, de céphalées et l'apparition d'une éruption maculopapuleuse. Devenue douloureuse et non prurigineuse, l'éruption a couvert 85 % de la surface de son corps avec notamment des vésicules aux membres inférieurs. Les résultats d'une biopsie à l'emporte-pièce de la peau ont permis de diagnostiquer un érythème polymorphe. On a cessé d'administrer de la nifédipine à la patiente, qui par la suite a été traitée avec de l'acétaminophène, de l'hydrocortisone IV, de la prednisone, de l'hydroxyzine, de la cloxacilline IV et une pommade à la mupirocine. Sa peau a continué de peler et on l'a traitée par la suite comme une patiente brûlée avec des bains quotidiens, pansements à la bacitracine sur les zones ouvertes de l'éruption et crème au clobétasol sur les zones sans ampoules. L'éruption a diminué, même si sa peau a continué de peler, et la patiente a pris congé de l'hôpital. Dans l'ensemble, la desquamation a été relativement légère et n'a entraîné aucune anomalie majeure des fluides ou des électrolytes.

Ce cas a incité à passer en revue les données présentes dans la base de données canadienne sur les effets indésirables des médicaments (EIM). Sur les 290 cas extraits d'effets indésirables soupçonnés d'être liés à l'utilisation de la nifédipine de 1982 à 1996, 109 comportaient des troubles de la peau et des extrémités, dont deux rapports d'érythème polymorphe.

Le premier cas d'érythème polymorphe extrait de la base de données était celui d'une autre femme de 46 ans qui prenait de la nifédipine (60 mg/j) depuis trois mois pour traiter une hypertension grave. La réaction s'est manifestée sous forme de dermatite conjuguée à une vasculite et l'on a diagnostiqué l'érythème polymorphe par biopsie. La patiente a cessé de prendre de la nifédipine et s'est rétablie. Le second cas était celui d'un homme de 42 ans qui avait des antécédents d'insuffisance rénale chronique et de cardiomyopathie éthylique, et qui prenait de la nifédipine (30 mg/j) contre l'hypertension. Lorsqu'il s'est présenté pour subir une hémodialyse, il avait des lésions papuleuses prurigineuses avec excoriation aux membres inférieurs. Le traitement à l'hydroxyzine et à la bétaméthasone n'a pas réussi. Une semaine plus tard, un érythème polymorphe secondaire à l'utilisation du furosémide ou de la nifédipine a été diagnostiqué. On a commencé un traitement à la lotion de calamine

et interrompu le traitement au furosémide tout en continuant le traitement à la nifédipine. Le prurit est disparu et le patient est sorti de l'hôpital.

Quoique le risque d'apparition d'érythème polymorphe causé par la nifédipine semble faible (d'avril 1979 à octobre 1994, on a signalé à l'Organisation mondiale de la santé 33 cas d'érythème polymorphe dans le monde), la gravité du cas signalé par Barker et ses collègues<1> a incité le PCSEIM à rappeler aux professionnels de la santé que l'érythème polymorphe est une réaction d'hypersensibilité qui peut varier de bénigne (EP mineur) à grave et qu'il peut parfois être fatal (EP majeur, syndrome de Stevens-Johnson).<2> La pharmacothérapie est une des causes les plus fréquentes d'érythème polymorphe et presque n'importe quel médicament peut être en cause,<2> y compris la nifédipine.<1>

Cet article est sous la responsabilité de : Pascale Springuel, BPharm, Bureau de la surveillance des médicaments

Références

1. Barker SJ, Bayliff CD, McCormarck DG, Dilworth GR. Nifedipine-induced erythema multiforme. *J Can Pharm Hosp* 1996; 49:160-2.
2. Frieden IJ. Hypersensitivity reactions. Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD, rédacteurs. *Rudolph's pediatrics*. 20e éd. Stamford (CT) : Appleton et Lange, 1996 : 906-8.

Les malformations congénitales et le fluconazole

Le fluconazole (Diflucan[MD]) est en vente au Canada depuis 1990 comme antifongique systémique pour le traitement de la candidose buccale et oesophagienne, d'autres candidoses graves et de la méningite cryptococcique. En 1995, le Diflucan[MD] 150 a été commercialisé comme traitement à dose unique de la candidose vaginale.

Le fabricant a récemment mis à jour la monographie du Diflucan[MD] et du Diflucan[MD] 150 pour y ajouter de nouveaux renseignements sur l'apparition de malformations congénitales multiples chez des nouveau-nés dont la mère a reçu de fortes doses de fluconazole au cours de la grossesse.

En 1992, Lee et ses collègues<1> ont décrit un nouveau-né victime de malformations congénitales multiples dont la mère a pris du fluconazole au cours de la grossesse. On était d'avis que les malformations correspondaient à un trouble génétique appelé syndrome d'Antley-Bixler, mais on a noté aussi qu'elles ressemblaient à des malformations observées au cours d'études sur le fluconazole effectuées sur des animaux.

En 1996, Pursley et ses collègues<2> ont décrit deux nouveau-nés victimes de malformations congénitales multiples dont la mère a pris du fluconazole au cours de la grossesse. Un de ces enfants était la soeur du nourrisson décrit par Lee et ses collègues.<1>

Dans les trois cas, les femmes en cause avaient pris des doses élevées de fluconazole (400 à 800 mg/j) pour traiter une méningite à Coccidioides (indication non approuvée au Canada) pendant au moins les quatre premiers mois de la grossesse. Comme les malformations ressemblaient dans les trois cas à celles qu'on a observées chez des embryons de souris et de rats exposés au fluconazole, cela laisse supposer que le médicament peut avoir des effets tératogènes chez les êtres humains, y compris des anomalies cranio-faciales, squelettiques et cardiaques.

Des données indiquent que les effets tératogènes peuvent être liés à la dose. D'abord, cette interrelation a été observée au cours d'études animales décrites dans la monographie du produit et dans l'article écrit par Tiboni.<3> Supporte également cet énoncé, le cas observé d'une mère qui a eu deux nouveau-nés victimes de malformations congénitales multiples après avoir pris de fortes doses de fluconazole au cours de la grossesse et qui a eu un enfant normal pendant une période où elle n'a pas été fidèle au traitement au fluconazole (comme l'ont démontré les taux sériques sous-thérapeutiques du médicament).<2> En outre, une analyse rétrospective des effets indésirables suivant le lancement du fluconazole comme traitement de la candidose vaginale au Royaume-Uni n'a pas révélé de tendance inusitée aux malformations foetales chez les femmes qui ont reçu une seule dose de 150 mg au cours de la grossesse.<4> Cette observation était toutefois fondée sur un nombre relativement restreint de patientes exposées au fluconazole au cours de la grossesse. Ainsi, même l'utilisation d'un traitement au fluconazole à faible dose au cours de la grossesse n'est pas recommandé sauf si les avantages l'emportent sur le risque pour le foetus.

Jusqu'à présent, le PCSEIM n'a pas reçu de rapport sur des malformations congénitales soupçonnées d'être liées à l'utilisation du fluconazole.

En résumé, on ne recommande pas d'administrer du fluconazole aux femmes enceintes, sauf si l'avantage possible l'emporte sur le risque pour la mère et le foetus. En outre, il faudrait donner aux femmes en âge de procréer qui prennent du fluconazole, des conseils sur l'utilisation d'un mode de contraception adéquat à cause du risque de malformation congénitale.

Cet article est sous la responsabilité de : Claire-Marie Wray, PhD, Bureau de la surveillance des médicaments

Références

1. Lee BE, Feinberg M, Abraham JJ, Murthy ARK. Congenital malformations in an infant born to a woman treated with fluconazole. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:1062-4.
2. Pursley TJ, Blomquist IK, Abraham J, Andersen HF, Bartley JA. Fluconazole-induced congenital anomalies in three infants. *Clin Infect Dis* 1996; 22:336-40.

3. Tiboni GM. Second branchial arch anomalies induced by fluconazole, a bis-triazole antifungal agent, in cultured mouse embryos. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1993; 79:381-4.
4. Inman W, Pearce G, Wilton L. Safety of fluconazole in the treatment of vaginal candidiasis. A prescription-event monitoring study, with special reference to the outcome of pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46:115-8.

Les rapports spontanés sur des effets indésirables des médicaments (EIM) constituent une source courante cruciale de renseignements sur l'innocuité des médicaments. C'est pourquoi nous encourageons les professionnels de la santé à faire rapport de tout EIM soupçonné à une des adresses suivantes :

Colombia-Britannique
Centre régional EIM de la Colombie-Britannique
Att: Centre d'information sur les médicaments et les poisons de la Colombia-Britannique
1081, rue Burrard
Vancouver BC V6Z 1Y6
téléc. : 604 631-5262; tél : 604 631-5625

Saskatchewan
Centre régional Sask EIM
Service téléphonique d'information sur les médicaments
Collège de pharmacie et nutrition
Université de la Saskatchewan
Saskatoon SK S7N 5C9
téléc. : 306 966-6377; tél. : 306 966-6340 ou 800 667-3425

Québec
Centre régional EIM du Québec
Centre d'information pharmaceutique
Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal
5400, boul. Gouin ouest
Montréal QC H4J 1C5
téléc. : 514 338-3670; tél. : 514 338-2961 ou 338-2161 (appels interurbains acceptés)

Nouvelle Écosse, Nouveau-Brunswick, Terre-Neuve et l'Île du Prince-Edouard
Centre régional EIM de l'Atlantique
Queen Elizabeth II Health Science Centre
New Halifax Infirmary Building
Level 200, Drug Information Centre
1796, rue Summer
Halifax NS B3H 3A7
téléc. : 902 496-8612; tél. : 902 496-7171

Autres provinces et les territoires
Unité de la Notification des effets indésirables des médicaments
Division de l'évaluation continue
Bureau de la surveillance des médicaments
Indice de l'adresse 4103B1
Ottawa ON K1A 1B9
téléc. : 613 957-0335; tél. : 613 957-0337

Ce bulletin sur les effets indésirables des médicaments est produit et financé par le Programme des médicaments, Santé Canada, et publié régulièrement dans le *JAMC*.

Veuillez noter : Un système de notification volontaire repose sur l'intuition, la réflexion latérale et l'ouverture d'esprit. C'est pourquoi on ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables des médicaments (EIM) à l'égard desquels on n'a pas établi de lien de cause à effet prouvé. Comme les EIM sont loin d'être suffisamment signalés et comme on ne peut établir de lien de cause à effet précis, ces renseignements ne devraient pas être utilisés pour évaluer l'incidence des effets indésirables.

Les EIM sont néanmoins une source précieuse de *signaux* nouveaux et non documentés possibles.